

IV lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

1. - Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitus

Taustteave

Ivabradiin on südame löögisagedust vähendav siinussõlmespetsiifilise toimega aine, mis ei muuda intraatriaalse, atrioventrikulaarse või intraventrikulaarse ülejuhte kiirust, müokardi kontraktiilsust ega ventrikulaarset repolarisatsiooni.

Ravimite Procoralan ja Corlentor (mõlemad sisaldavad ivabradiini) müügiload anti 2005. aasta oktoobris näidustusel „kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks raviks normaalse siinusrütmiga patsientidel beetablokaatorite vastunäidustuse või talumatuse korral“.

Esmase müügiloa andmise järel avaldatud uuringutest, sealhulgas uuringust BEAUTIFUL¹ saadud efektiivsus- ja ohutusandmete tuginedes laiendati 2009. aasta oktoobris näidustust, et lisada beetablokaatoritega kombinatsioon patsientidel, kelle stenokardia ei allu optimaalse beetablokaatori annusega piisavalt ravile ja kelle südame löögisagedus on >60 lööki minutis. Stenokardia korral on ivabradiini tavaline soovituslik algannus 5 mg kaks korda ööpäevas (*bis in die*). Pärast kolme- kuni neljanädalast ravi võib annust olenevalt patsiendi ravivastusest suurendada 7,5 mg-ni kaks korda ööpäevas.

2012. aasta veebruaris sai ivabradiin uuringu SHIFT² tulemuste alusel Euroopa Liidus heakskiidu südamepuudulikkuse raviks. See näidustus puudutab kasutamist süstoolse düsfunktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega (New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) II–IV klass) patsientidel, kelle südame siinusrütmi löögisagedus on ≥ 75 lööki minutis, koos beetablokaatoreid sisaldava standardraviga või kui ravi beetablokaatoriga on vastunäidustatud või ei ole talutav.

30. aprillil 2014 sai Euroopa Raviamet müügiloa hoidjalt teatise uuringu SIGNIFY³ esialgsete tulemuste kohta. Uuring SIGNIFY on mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, paralleelrühmaga, platseebokontrolliga, juhupõhine uuring, mis kavandati, et kontrollida hüpoteesi, mille kohaselt südame löögisageduse vähendamine ivabradiiniga vähendab stabiilse südame isheemiatõvega patsientide kardiovaskulaarsete haigusjuhtude esinemissagedust. Uuringus kasutati praegu ravimiteabes soovitatavatest annustest suuremaid ivabradiini annuseid (algannus uuringus SIGNIFY: 7,5 mg kaks korda ööpäevas (5 mg kaks korda ööpäevas, kui vanus on >75 aastat), mida võis suurendada kuni 10 mg-ni kaks korda ööpäevas).

Patsientide koguhulgas (n=19 102) ei avaldanud ivabradiin olulist mõju esmasele kombineeritud tulemusnäitajale ega selle üksikutele komponentidele (kardiovaskulaarne surm ja mittefataalne müokardiinfarkt). Sümptomaatilise stenokardiaga patsientide eelnevalt kindlaksmääratud alarühmas (n=12 049) täheldati aga esmase kombineeritud tulemusnäitaja väärtuse statistiliselt olulist suurenemist (riskisuhe=1,18; 95% usaldusvahemik [1,03–1,35]). Kuigi see ei küündinud statistiliselt olulise tasemeni, täheldati kardiovaskulaarse surma ja mittefataalse müokardiinfarkti üksikutes komponentides sarnaseid suundumusi. Need leiud näivad olevat vastuolus südame isheemiatõvega patsientidel läbiviidud ivabradiini varasemate uuringute tulemustega.

Arvestades, et sümptomaatilise stenokardiaga patsientide alarühm võib vastata patsiendipopulatsioonile, kelle jaoks ivabradiini üks näidustustest on praegu heaks kiidetud, algatas

1 If-kanali inhibiitori ivabradiiniga seotud haigestumuse ja suremuse hindamine koronaartõve ja vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel.

2 If-kanali inhibiitori ivabradiiniga teostatava süstoolse südamepuudulikkuse ravi uuring.

3 Uuring, milles hinnatakse if-kanali inhibiitori ivabradiini kasulikkust seoses haigestumuse ja suremusega südame isheemiatõvega patsientidel.

Euroopa Komisjon 8. mail 2014 määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ning palus Euroopa Ravimiametil hinnata eespool kirjeldatud probleeme ja nende mõju tsentraalse menetluse teel müügiloa saanud ravimite Procoralan ja Corlentor kasulikkuse ja riski suhtele. Euroopa Komisjon palus ametil esitada oma arvamus nende ravimite müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta.

Teaduslik arutelu

Uuringu SIGNIFY tulemused avaldati⁴ kõnealuse läbivaatamise ajal ja neid käsitletakse allpool.

Olulist erinevust esmase tulemusnäitaja esinemissageduses ivabradiini ravirühmas ja platseeborühmas ei olnud (vastavalt 6,8% ja 6,4%; riskisuhe=1,08, 95% usaldusvahemik [0,96 – 1,20]; p=0,2). Kahe rühma vahel ei olnud olulisi erinevusi ka esmase kombineeritud tulemusnäitaja komponentide esinemissageduses (kardiovaskulaarne surm ja mittefataalne müokardiinfarkt). Olulisi erinevusi ei täheldatud teiseste tulemusnäitajate puhul.

Tehti mitu varem kindlaksmääratud alarühma analüüsi ja ainus oluline tuvastatud koostoime esines esmase kombineeritud tulemusnäitaja esinemissageduses Kanada südameseltsi (Canadian Cardiovascular Society) \geq II klassi patsientidel.

Ohutusprofiilis domineerisid ravimi juba kirjeldatud kõrvaltoimed, eelkõige bradükardia kõik vormid (17,9% ivabradiini ravirühmas vs. 2,1% platseeborühmas) ja fosfeenid (5,3% ivabradiini ravirühmas vs. 0,5% platseeborühmas). Kodade virvendus esines 5,3%-l ivabradiini saanud patsientidest ja 3,8%-l platseebot saanud patsientidest.

On tõendatud, et ivabradiin, spetsiifiline südame löögisagedust vähendav aine, parandab stabiilse südame isheemiatõvega patsientide stenokardia sümptomeid. Südame isheemiatõve ja vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel läbiviidud suuremahulises uuringus (uuring BEAUTIFUL) ei tõendatud kasulikkust kardiovaskulaarse tulemuse seisukohast. Ka uuring SIGNIFY, mis viidi läbi südame isheemiatõvega, kliinilise südamepuudulikkuseta patsientidel, kasutades praegu heakskiidetud annustest suuremaid annuseid, ei näidanud kardiovaskulaarse tulemuse mõttes mingit kasulikkust, kuid näitas eelnevalt kindlaksmääratud analüüsis väikest, kuid oluliselt suurenenud riski seoses kardiovaskulaarse tulemusega sümptomaatilise stenokardiaga patsientidel. Et absoluutne risk põhineb 69 nä hul, on soodustavate riskitegurite väljaselgitamiseks lisaanalüüside tegemise võimalused piiratud.

Kuigi see ei selgita täielikult tulemusi, näib, et kardiovaskulaarsete haigusjuhtude suurenenud riski soodustav tegur on uuringus SIGNIFY kasutatud suur algannus ja suurim annus, mis ületab praegu heakskiidetud suurima annuse. Patsientidel, kelle annus tiitriti uuringus SIGNIFY 10 mg-ni kaks korda ööpäevas (suurem kui praegune heakskiidetud annus 7,5 mg kaks korda ööpäevas), ilmnes enamik tulemusnäitajaid ravi ajal suurima annusega. Patsientidel, kes said ravimit annuses 10 mg, näis ajamudeli hindamise põhjal olevat suurem kardiovaskulaarse tulemusnäitaja oht võrreldes patsientidega, kes ei saanud ravimit annuses 10 mg. Lisaks võib suurem, 10 mg annus selgitada uuringu SIGNIFY ajal bradükardia suuremat esinemissagedust võrreldes ivabradiini teiste suurte uuringutega BEAUTIFUL ja SHIFT. Patsientidel, kes said ravimit annuses 10 mg, oli suurem bradükardia risk võrreldes patsientidega, kes ei saanud ravimit annuses 10 mg (E=2,54 [1,54–4,82]); seda tähelepanekut toetavad andmed kahest väikesest paralleelsest uuringust, milles kasutati samuti 10 mg annust. See rõhutab vajadust järgida praegu lubatud annustamist.

Kuigi südame löögisageduse algväärtus ≥ 70 lööki minutis oli uuringu SIGNIFY kaasamiskriteerium, näitavad uuringu BEAUTIFUL andmed esmase kombineeritud tulemusnäitaja koostoime olulist p-väärtust, kui patsiendid jagatakse 70 lööki minutis lähtetaseme ümber, ehkki südame löögisageduse ≥ 70 alarühmas täheldati olulist kasulikku toimet ainult müokardiinfarkti

4 Fox K, et al, Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical failure. N Engl J Med 2014;371:1091-9.

tulemusnäitajas. Uuringu BEAUTIFUL andmete põhjal sellise lävendi kohaldamine on mõistlik meede, et välistada tõenäoliselt suurema riskiga patsiendid.

Samuti on näidatud, et diltiaseemi/verapamiili (millel on ka südame löögisagedust vähendav toime) ja tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne kasutamine suurendab bradükardia esinemissagedust ja müokardiinfarkti riski. Samaaegne ravi ei ole praegu soovitatav, kuid soovitus tuleks muuta vastunäidustuseks, et vähendada kliiniliselt olulise koostoime ohtu.

Bradükardia suurenenud esinemissagedus seoses täheldatud suurenenud kardiovaskulaarse riskiga suurema algannuse ja suurima annuse kasutamisel (nagu uuringus SIGNIFY) või samaaegse ravi ajal diltiaseemi/verapamiili või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega näitab, et südame löögisagedust ei tohiks ulatuslikult vähendada. Seda toetavad mõningad andmed, mis näitavad, et südame löögisagedust <50 lööki minutis seostatakse suurema kardiovaskulaarse riski suundumusega. Seepärast on põhjendatud ivabradiiniravi katkestamine või annuse väiksemaks tiitrimine, kui südame löögisagedus langeb alla 50 löögi minutis. Ettevaatusabinõuna tuleks annust ülespoole tiitrida ainult juhul, kui annus on hästi talutav ja südame löögisagedus puhkeolekus jääb kõrgemale tasemele kui 60 lööki minutis.

Muid tegureid ei saa suurenenud kardiovaskulaarse riskiga otseselt seostada.

Kodade virvenduse esinemissagedus oli suurem kui praegu ravimiteabes kirjeldatu. Siiski ei olnud kodade virvendus seotud suurema tuleneva riskiga, sest kodade virvendusega patsientide osakaal järgmise tulemusnäitajaga patsientide suhtes oli sarnane nii ivabradiini kui ka platseebot saanud patsientidel. Siiski tuleb rõhutada vajadust jälgida patsiente kodade virvenduse suhtes.

Teises kliinilises uuringus, milles hinnati greibimahla mõju ivabradiini farmakokineetikale, täheldati 600 ml tarbimisel annuses 200 ml kolm korda päevas 3 päeva jooksul mõõdukat koostoime taset ivabradiini ekspositsiooni 2,3-kordse suurenemisega. Tagamaks, et patsient ei saaks soovitatust suuremat ivabradiini annust, tuleks olemasolev hoiatus greibimahla samaaegse tarbimise kohta rangemaks muuta, et vältida võimalikku farmakokineetilist koostoimet.

Stenokardia sümptomeid parandavat kasulikku toimet peetakse kliiniliselt oluliseks. Uuringu SIGNIFY tulemused rõhutavad aga vajadust märkida ravimiteabes sõnaselgelt, et ivabradiini kasutamine südame isheemiatõvega patsientidel ei mõjuta kardiovaskulaarset tulemust ja sellel on toime vaid stenokardia sümptomitele.

Lisaks südame isheemiatõvele on ivabradiin varasema uuringu SHIFT alusel praegu näidustatud ka kroonilise südamepuudulikkuse korral. Uuringu SIGNIFY tulemuste võimalikku mõju südamepuudulikkuse näidustusele kaaluti, kuid kaks patsisendirühma erinevad oluliselt olemasoleva südamefunktsiooni ja kliinilise südamepuudulikkuse olemasolu või puudumise mõttes. Võrreldes uuringuga SIGNIFY kasutati uuringus SHIFT ka väiksemat annust ja erinevat tiitrimismeetodit. Ükski uuringus SIGNIFY määratletud tegur ei mõjutanud uuringus SHIFT täheldatud ivabradiini kasulikku toimet. Seetõttu leitakse, et üldiselt ei mõjuta uuringu SIGNIFY tulemused südamepuudulikkuse näidustust.

Müügiloa hoidja teeb ravimi kasutamise uuringu, et kirjeldada ivabradiini kasutajate tunnuseid, ivabradiini tüüpilist kasutamist ja riskivähendusmeetmete järgimist. Uuring viiakse läbi rahvusvahelise retrospektiivse kohortuuringuna, et koguda andmeid meditsiiniliste andmekoostude ülevaadetest (meditsiiniandmete ülevaadet) kroonilise stabiilse stenokardiaga patsientidel, kes alustavad ivabradiiniravi rutiinses kliinilises praktikas valitud Euroopa riikides. Müügiloa hoidjal palutakse esitada kokkulepitud tähtjaks ravimi kasutamise uuringu lõplik protokoll. Et uuringus SIGNIFY kasutatud heakskiidetud annusest suurem annus ei selgita täielikult uuringu tulemusi, peeti kasulikkuse ja riski suhte hindamisel oluliseks hinnata uute riskivähendusmeetmete efektiivsust ning seetõttu on kõnealune ravimi kasutamise uuring seatud müügiloa tingimuseks.

Riskivähendusmeetmed

Corlentori ja Procoralani ravimiteavet muudeti, lisades alljärgneva teabe.

- Kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatilises ravis tuleks ravi alustada vaid patsientidel, kelle südame löögisagedus on ≥ 70 lööki minutis. Ravi tuleb lõpetada, kui stenokardia sümptomid ei parane 3 kuu jooksul.
- Muudetakse rangemaks soovitus mitte ületada heakskiidetud annust.
- Samaaegne ravi südame löögisagedust vähendavate omadustega mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega, nt diltiaseemi või verapamiiliga, on nüüd vastunäidustatud.
- Lisatakse hoiatused südame löögisageduse mõõtmise kohta, vähese kasulikkuse kohta kliinilistele tulemustele ja kodade virvenduse kohta.
- Greibimahla samaaegne kasutamine ei ole enam soovitatav võimaliku farmakokineetilise koostoime tõttu, mille tulemusena suureneb ekspositsioon ivabradiinile.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee nõudis täiendavat riskide vähendamist. Müügiloa hoidja saadab tervishoiuspetsialistidele otseteatise, et teavitada ravimi väljakirjutajaid ravimiteabe muudatustest.

Lisaks korraldatakse ravimi kasutamise uuring, et kirjeldada ivabradiini kasutajate tunnuseid, selle tüüpilist kasutamist ja hinnata riskivähendusmeetmete järgimist.

Üldine järeldus

Kõigi menetluses hinnatud andmete põhjal ja teadusnõuanderühma nõuandel järeldas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, et Procoralani/Corlentori kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui arvestatakse ravimiteabe muudatusi ning võetakse kokkulepitud riskivähendusmeetmed ja ravimiohutuse järelevalve meetmed.

Soovituse alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee arutas Euroopa Komisjoni poolt Procoralani ja Corlentori (ivabradiin) kohta algatatud määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust;
- ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidja esitatud ivabradiini ohutus- ja efektiivsusandmed, sealhulgas uuringu SIGNIFY tulemused, ning südame-veresoonkonna teadusnõuanderühma esitatud seisukohad;
- ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee märkis, et uuringu SIGNIFY andmed näitasid, et ivabradiinil ei ole kasulikku toimet südame isheemiatõvega, kliinilise südamepuudulikkuseta patsientide kardiovaskulaarsele tulemusele, mistõttu on sellest kasu vaid sümptomaatilises ravis;
- samuti võttis ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee teadmiseks kardiovaskulaarse surma ja mittefataalse müokardiinfarkti kombineeritud riski väikese, kuid olulise suurenemise uuringu SIGNIFY sümptomaatilise stenokardiaga patsientide alarühmas. Tulemusnäitaja üksikkomponentide väärtused oluliselt ei suurenenud. Ivabradiini seostati samuti oluliselt suurema bradükardia riskiga. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee on arvamusel, et uuringus SIGNIFY kasutatud heakskiidetud annusest suurem annus ei selgita neid tulemusi täielikult;
- ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee leidis, et täheldatud suuremaid riske saab vähendada, muutes rangemaks soovitusel mitte ületada lubatud annust, arvates välja tõenäoliselt suuremas ohus olevad patsiendid, kelle südame löögisagedus puhkeolekus on <70 lööki minutis, soovitudes ravi katkestada, kui stenokardia sümptomid 3 kuu jooksul ei parane ja lisades vastunäidustusena verapamiili ja diltiaseemi samaaegse kasutamise;
- ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee kaalus veel andmeid kodade virvenduse esinemissageduse kohta, mis on suurem kui eelnevalt täheldatud, ning järeldas, et ivabradiiniga ravitud patsiente tuleb jälgida kodade virvenduse suhtes, et vähendada kodade virvenduse ohtu. Kui kodade virvendus tekib ravi ajal, tuleb ivabradiiniravi jätkamise kasulikkust ja riske hoolikalt kaaluda;
- ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee jõudis järeldusele, et ivabradiinil on kliiniliselt oluliselt kasulik toime sümptomaatilise stenokardia korral.

Seetõttu on ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee arvamusel, et ivabradiini kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui arvestatakse ravimiteabe muudatusi ning võetakse kokkulepitud riskivähendusmeetmed ja ravimiohutuse järelevalve meetmed.

Seega soovitab ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee muuta Corlentori ja Procoralani müügilubade tingimusi.

2. - Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel lahknemise üksikasjalik selgitus

Olles tutvunud ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel, nõustus inimravimite komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Inimravimite komitee pidas vajalikuks lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 märkuse, mis kajastab uuringus SIGNIFY täheldatud kodade virvenduse esinemissagedust. Samuti lisati täiendavad selgitused tervishoiuspetsialistide otseteatisse.

Inimravimite komitee arvamus

Pärast ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel kaalumist nõustus inimravimite komitee selle üldiste teaduslike järeldustega ja on arvamusel, et Corlenti ja Procoralini müügilubasid tuleb muuta.